





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی

ارتباط CRP فوق حساس با بیماری عروق کرونر

در جمعیت شمال خلیج فارس

دانشجو: زینب دهقانی

استاد راهنما و مشاور: دکتر ایرج نبی پور

شهریور ۹۰

تقدیم به:

روح والای پدرم و وجود پر مهر مادرم که همه
هستی ام از اوست.

و تقدیم به:

خواهران و برادرم که همواره پشتیبانم بوده اند.

با تقدیر و تشکر از:

استاد بزرگ جناب آقای دکتر ایرج نبی پور

فهرست

۱.....	چکیده
۴.....	مقدمه
۷.....	کلیات
۲۱.....	اهداف
۲۳.....	مروری بر متون
۲۶.....	مواد و روش کار
۳۲.....	نتایج
۳۱.....	بحث و نتیجه گیری
۴۵.....	پیشنهادهات
۴۷.....	منابع
۵۲.....	چکیده انگلیسی
۵۴.....	مقاله

چکیده

پیش زمینه : اندازه گیری سطح سرمی پروتئین واکنش گر C به روش فوق حساس (hs-CRP)، به عنوان عامل التهاب، در شناسایی افراد پر خطر برای بیماری های قلبی - عروقی پیشنهاد شده است. هدف این مطالعه بررسی همبستگی این پروتئین با بیماری های ایسکمیک قلب در سطح جمعیت ساکن شمال خلیج فارس می باشد.

مواد و روش کار: در این مطالعه مقطعی، ۱۶۷۵ (۴۹/۸ درصد مرد و ۵۰/۲ درصد زن) نفر از جمعیت بالای ۲۵ سال ساکن شهرهای شمال خلیج فارس به روش خوشه ای تصادفی انتخاب شدند. عوامل خطر ساز قلبی عروقی در این افراد بر اساس پرسشنامه استاندارد مونیخای سازمان جهانی (WHO) مورد بررسی قرار گرفتند. از شاخص های دانشگاه مینوسوتا (Minnesota Code Criteria) در نوار قلب در حالت استراحت، جهت شناسایی بیماری های ایسکمیک نوار قلب (Ischemic EKG) استفاده شد. از روش الیزا نیز برای اندازه گیری hs-CRP استفاده گردید.

در مجموع ۳۳/۳ درصد از افراد شرکت کننده در این مطالعه دارای hs-CRP بالاتر از ۳ میلی گرم در لیتر بودند. میانگین هندسی hs-CRP گروه با بیماری های ایسکمیک قلب (۲/۹۶+۳/۷۵ میلی گرم در لیتر) و افراد طبیعی (۱/۸۴+۳/۸۴ میلی گرم در لیتر) تفاوت معنی داری را داشت ($P<0/0001$).

در آنالیز رگرسیون لجستیک نیز، hs-CRP بالاتر از ۳ میلی گرم در لیتر با بیماری های ایسکمیک قلب (بعد از کنترل عوامل خطر ساز قلبی عروقی) همبستگی چشمگیری را از خود نشان داد [۱/۶۷] با محدوده اطمینان ۱/۲۱-۲/۳۰ ، $p=0/002$.

نتیجه گیری: در جمعیت بالای ۲۵ سال ساکن خلیج فارس hs-CRP به صورت مستقل با بیماری های ایسکمیک قلب توأم بوده و بدین سان، اندازه گیری آن در کسانی که دارای خطر میانه برای بیماری های قلبی عروقی هستند، توصیه می شود.

واژگان کلیدی: پروتئین واکنش گر C ، بیماری های قلبی عروقی، سکته قلبی، ایسکمی قلبی

مقدمه

بیماری های ایسکمیک قلب (IHD) در جهان پیشرفته بیشترین مرگ و ناتوانی و بار مالی را نسبت به سایر بیماری ها ایجاد می کند(۱). حدود نیمی از مرگ در کشورهای صنعتی و ۲۵ درصد مرگ ها در کشورهای در حال توسعه به علت CHD می باشد(۲). با توجه به افزایش شدید بیماری ایسکمیک قلبی در جهان، احتمالاً بیماری ایسکمیک قلبی تا سال ۲۰۲۰ به شایعترین علت مرگ در جهان تبدیل خواهد شد(۱). در کشور ما بیش از ۴۰ درصد مرگ و میر ها به علت بیماری های قلبی-عروقی است(۳). بر اساس مطالعات انجام شده در شمال خلیج فارس، بیماریهای ایسکمیک قلب IHD در ساکنین بالای ۲۵ سال شیوع بالایی دارد و بروز سکته قلبی مردان ۴۸۱/۰۵ و در زنان ۱۵۶/۶۱ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر می باشد. (۴)

عوامل خطر متعددی برای آترواسکلروز شناسایی شده اند. عوامل خطر غیرقابل تغییر مثل سن، جنس مذکر، سابقه فامیلی، بیماری زودرس شریان کرونری و عوامل خطر مستقل قابل تغییر مثل هیپرلیپیدمی، هیپرتنشن، دیابت شیرین، سندرم متابولیک، مصرف سیگار، چاقی، شیوه زندگی، سالمندی، مصرف زیاد الکل، استرس و همچنین نشانه ها مثل افزایش لیپوپروتئین α ، هیپرهموسیستینمی، کلسیفیکاسیون شریان کرونری و در نهایت افزایش CRP با حساسیت بالا(hs-CRP). (۲)

hs-CRP یک نشانگر التهاب است که نقش مستقیم در ایجاد التهاب و تخریب عروق و حوادث CVD دارد. (۵) بسیاری از مطالعه های بالینی به بررسی ارتباط آن با CVD پرداخته و نشان دادند که hs-CRP یک پیش گوئی کننده مستقل برای بیماری های عروق کرونر قلب است. (۶،۷،۸،۹،۱۰،۱۱،۱۲،۱۳،۱۴،۱۵) از این رو مرکز کنترل بیماری های آمریکا و انجمن قلب آمریکا به

اهمیت اندازه گیری hs-CRP در بیمارانی که دارای خطر متوسط بیماری های قلبی عروقی هستند تاکید کرده اند (۱۶). از نقطه نظر پاتولوژیکی همه مراحل فرآیند آترواسکلروتیک از شروع پارگی پلاک ممکن است یک پاسخ التهابی به آسیب و اختلال عملکرد اندوتلیال باشد. آسیب به دیواره اندوتلیال آغازگر آبشاری اتفاقاتی است که پاسخ التهابی را تنظیم می کند که باعث به کارگیری سلولهای سفید خون در دیواره عروق می شود که آنها را به foam cell های ابرنرمال تغییر می دهد و منجر به گسترش ضایعات آترواسکلروتیک می شود. میان بیومارکرهایی که این فرآیند التهابی را باعث می شوند hs-CRP یکی از مهمترین هاست (۱۷). در کل سطوح افزایش یافته CRP وقتی با روش های فوق حساس جدید اندازه گیری می شود (hs-CRP) به شدت با ریسک MI، سکته مغزی، بیماری شریانی محیطی و مرگ ناگهانی قلبی مرتبط است. سطوح hs-CRP 1 mg/L با ریسک کم حوادث عروقی؛ سطوح $1-3 \text{ mg/L}$ با ریسک متوسط؛ سطوح 3 mg/L با ریسک بالا در ارتباط هستند. به هر حال یافتن کلسیفیکاسیون کرونری یا سطوح افزایش یافته hs-CRP در بیماران بدون CAD شناخته شده یا عوامل خطر CAD ممکن است افرادی را که نیاز به تعدیل شدیدتر عوامل خطر دارند مشخص کند. (۲) با توجه به شیوع بالای IHD در شمال خلیج فارس و عدم شناخت کافی از ریسک فاکتورها انجام یک مطالعه جامع برای بررسی همبستگی CRP با IHD ضروری می باشد. لذا ما در این مطالعه مقطعی به ارتباط افزایش hs-CRP با بیماری های قلبی عروقی در جمعیت بالای ۲۵ سال شهرهای ساحلی شمال خلیج فارس می پردازیم.

کلیات

بیماری ایسکمیک قلب (IHD) در جهان پیشرفته بیشترین مرگ و ناتوانی و بار مالی را نسبت به سایر بیماری ها ایجاد میکند. (۱) حدود نیمی از مرگ و میر در کشورهای صنعتی و حدود ۲۵٪ مرگ ها در کشورهای در حال توسعه به علت CHD می باشد. (۲) در ایالات متحده و اروپای غربی این بیماری بیشتر در حال افزایش در بین افراد فقیر می باشد تا افراد ثروتمند زیرا این گروه شیوه های زندگی سلامت تری را اتخاذ کرده اند و پیشگیری اولیه در تمامی گروههای اقتصادی اجتماعی بیماری را به زمان دیرتری از زندگی انتقال داده است. با توجه به شهر نشینی در کشورهای در حال توسعه شیوع عوامل خطر IHD سریعاً در این مناطق در حال افزایش است و از قسمت اعظم بار جهانی IHD در حال حاضر در کشورهای با درآمد کم و متوسط اتفاق می افتد. با توجه به افزایش شدید در بیماری ایسکمیک قلبی در جهان، احتمالاً بیماری ایسکمیک قلبی تا سال ۲۰۲۰ به شایع ترین علت مرگ در جهان تبدیل خواهد شد. (۱)

عوامل خطر متعددی برای آترواسکلروز شناسایی شده اند. (۲)

عوامل خطر قابل تغییر: ۱- سن ۲- جنس مذکر ۳- سابقه فامیلی ۴- بیماری زودرس

شریان کرونری

عوامل خطر مستقل قابل تغییر: ۱- هیپرلیپیدمی ۲- هیپرتانسیون ۳- دیابت شیرین ۴-

سندرم متابولیک ۵- مصرف سیگار ۶- چاقی ۷- شیوه زندگی ۸- سالمندی ۹- مصرف زیاد

الکل ۱۰- استرس ۱۱- انعقاد خون یا فیبرینولیز مختل (۱۸)

نشانه ها: ۱- افزایش لیپوپروتئین (a) ۲- هیپرهموسیستئینمی ۳- افزایش CRP با حساسیت

بالا (hs CRP) ۴- کلسیفیکاسیون شریان کرونری

شیوع بیماری عروق کرونر (CAD) با افزایش سن بالا می رود. در هر سنی شیوع CAD در جنس مذکر بیشتر از مونث است. به طور میانگین تظاهرات بالینی CAD ۱۰ سال دیرتر در زنان نسبت به مردان مشاهده می شود. سابقه خانوادگی آترواسکروز زودرس (در مردان قبل از ۵۵ سالگی و در زنان قبل از ۶۵ سال) همچون تاثیر عوامل محیطی (عادت غذایی، مصرف سیگار) و استعداد ژنتیکی به بیماری، ریسک آترواسکروز را در فرد افزایش می دهد.

سایر عوامل خطر قابل تعدیل بوده و درمان آنها ممکن است ریسک آترواسکروز را کاهش دهد. لیپیدها نقش اصلی را در روند آترواسکروز بازی می کنند و سطوح افزایش یافته کلسترول لیپوپروتئین کم چگالی (LDL) با تسهیل آترواسکروز همراه هستند.

کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) در عوض به عنوان یک عامل محافظتی عمل می کند و سطح سرمی آن با ریسک CAD رابطه معکوس دارد. اغلب سطوح افزایش یافته TG با کاهش سطوح HDL همراه است و یک عامل خطر مستقل برای CAD می باشد. مطالعات بزرگ درمان کاهش لیپید نشان داده اند که کاهش کلسترول در پیشگیری اولیه و ثانویه از CAD موثر است.

هیپرتانسیون که به صورت فشار سیستولی بیشتر از 140 mm/kg یا فشار دیاستولی بیشتر از 90 mm/kg تعیین می شود ریسک CAD را افزایش می دهد. ریسک بیماری به طور متناسبی با بالا رفتن فشارخون افزایش می یابد و درمان مناسب هایپرتانسیون ریسک را می کاهد.

دیابت شیرین هم ریسک ایجاد CAD و هم مرگ و میر مرتبط با آن را افزایش می دهد. هرچند CAD عامل اصلی در مرگ بالغین مبتلا به دیابت است ولی هنوز نشان داده نشده که کنترل دقیق قند خون، ریسک را کاهش بدهد. اغلب دیابت شیرین با دیگر عوامل خطر CAD همزمان است که عبارتند از: دیس لیپیدمی (سطح بالای TG، سطح پایین HDL)، HTN و چاقی. این مجموعه از عوامل خطر را سندرم متابولیک می نامند و وجود آنها، ریسک بودن یا ایجاد بیماری آترواسکلروز را در فرد بالا می برد. مصرف سیگار اثرات سوئی بر روی مقدار لیپیدها، عوامل انعقادی و عملکرد پلاکتی داشته و با افزایش ۲ تا ۳ برابری در ریسک CAD همراه است. با قطع مصرف، ریسک حوادث کرونری در طی سالهای اول تا دوم بعد از قطع تا ۵۰٪ کاهش می یابد.

چاقی که به صورت اندکس توده بدن بیش از 30 kg/m^2 تعریف می شود اغلب با عوامل خطر دیگر (نظیر HTN، دیس لیپیدمی، عدم تحمل گلوکز) همراه است. به علاوه به نظر می رسد چاقی یک عامل خطر مستقل برای CAD است. توزیع چربی بدن مهم است به طوری که چاقی شکم در هر دو جنس با خطر بیشتر CAD همراه است. چندین مطالعه مشاهده ای نشان داده اند که بین مقدار فعالیت فیزیکی و ریسک CAD رابطه معکوس وجود دارد.